



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :  A61K 9/20		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/41194</b>  (43) Date de publication internationale: 24 septembre 1998 (24.09.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/BE98/00033</p> <p>(22) Date de dépôt international: 13 mars 1998 (13.03.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 9700225 14 mars 1997 (14.03.97) BE</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): UCB, S.A. [BE/BE]; Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles (BE).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): FANARA, Domenico [IT/BE]; Rue Ch. Moncousin 24, B-4520 Wanze (BE). BERWAER, Monique [BE/BE]; Rue Haute 22, B-4350 Remincourt (BE). BOUQUELLE, Anne [BE/BE]; Rue du Radar 49, B-7050 Jurbise (BE). DELEERS, Michel [BE/BE]; Square des Braves 12, B-1630 Linkebeek (BE).</p> <p>(74) Représentant commun: UCB, S.A.; Mareschal-Haestier, Anne, Dépt. D.T.B., Rue d'Anderlecht 33, B-1620 Drogenbos (BE).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES</p> <p>(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR LA LIBERATION CONTROLEE DE SUBSTANCES ACTIVES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns pharmaceutical compositions to be orally administered, for the controlled release of at least one active substance, comprising: a) said at least one active substance; b) between 5 and 60 wt. %, relative to the composition total weight, of at least one vehicle, selected among inert matrices, hydrophile matrices, lipid matrices, mixtures of inert and lipid matrices, mixtures of hydrophile and inert matrices, except mixtures containing a polyacrylic acid and at least a cellulose hydrophile matrix; c) between 5 and 50 wt. %, relative to the composition total weight of at least an alkalinizer soluble in an aqueous phase in physiological pH conditions, selected among hydroxides, carbonates, bicarbonates and phosphates of alkaline or alkaline-earth metals, sodium borate and organic basic acid salts. The invention also concerns methods for preparing these compositions, multilayer pharmaceutical compositions containing at least one layer having this composition and methods for preparing such multilayer compositions.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active, comprenant a) au moins ladite substance active, b) entre 5 et 60 % en poids, par rapport au poids total de la composition, d'au moins un excipient, sélectionné parmi les matrices inertes, les matrices hydrophiles, les matrices lipidiques, les mélanges de matrices inertes et de matrices lipidiques, les mélanges de matrices hydrophiles et de matrices inertes, à l'exception des mélanges comprenant un acide polycrylique et au moins une matrice hydrophile de type cellulosique; c) entre 5 et 50 % en poids, par rapport au poids total de la composition d'au moins un agent alcalinisateur soluble dans une phase aqueuse dans des conditions de pH physiologique, sélectionné parmi les hydroxydes, les carbonates, les bicarbonates et les phosphates de métaux alcalins ou alcalino-terreux, le borate de sodium ainsi que les sels basiques d'acides organiques. L'invention concerne aussi des procédés de préparation de ces compositions, des compositions pharmaceutiques multicouches comprenant au moins une couche ayant cette composition et des procédés de préparation de telles compositions multicouches.</p>			

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Compositions pharmaceutiques pour la libération contrôlée de substances actives.

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale permettant la libération contrôlée de substances pharmaceutiquement actives ainsi que des méthodes de préparation de ces compositions pharmaceutiques.

5

Un des buts recherchés actuellement dans le développement de compositions pharmaceutiques administrables par voie orale est de contrôler la libération des substances pharmaceutiquement actives de manière à ce qu'elles puissent être administrées en peu de prises journalières, idéalement en une seule prise journalière.

10

Le contrôle de la libération de substances actives lors de l'administration par voie orale peut se faire au moyen de compositions pharmaceutiques de type matriciel. Selon les excipients utilisés, on distingue trois types de matrices: les matrices inertes, hydrophiles et lipophiles. Par association d'excipients de ces différents types de matrices, on peut aussi 15 créer des matrices mixtes.

20

Les matrices inertes comprennent des excipients appartenant essentiellement à la classe des polymères thermoplastiques. Ils sont inertes vis-à-vis des tissus biologiques, des autres excipients dans la formulation et de la substance active. Ils sont insolubles et non-digestibles dans les fluides du tractus gastro-intestinal. Parmi ceux-ci, on peut citer le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène, les copolymères d'acétate et de chlorure de vinyle, les polyméthylméthacrylates, les polyamides, les silicones, l'éthylcellulose, le polystyrène ... Ils s'utilisent généralement à une concentration allant de 20 à 95%.

25

Les matrices hydrophiles comprennent des excipients gélifiants se répartissant en trois classes: les dérivés cellulosiques (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylcellulose ...), les polysaccharides non cellulosiques (galactomannes, gomme guar, gomme caroube, gomme arabique, gomme sterculia, agar agar, alginates ...) et les polymères de l'acide acrylique (carbopol 934P et 974P ...). Ils s'utilisent 30 généralement à une concentration de 20 à 70%.

35

Les matrices lipidiques comprennent des excipients gras de quatre types: les glycérides (mono- di- ou triglycérides: stéarine, palmitine, laurine, myristine, huiles de ricin ou de coton hydrogénées, précirol ...), les acides et les alcools gras (acides stéarique, palmitique, laurique; alcools stéarylque, cétylique, cétostéarylque ...), les esters d'acides gras (monostéarates de propylène glycol et de saccharose, distéarate de saccharose ...) et les cires (cire blanche, cire de cachalot ...). Ils s'utilisent généralement à une concentration de 10 à 50%.

La présence d'excipients de type matriciel dans des compositions pharmaceutiques permet dans bien des cas de ralentir la libération des substances actives par emprisonnement. Toutefois, ces excipients de type matriciel ne permettent pas toujours de ralentir suffisamment la libération de la substance active ou d'obtenir les profils de libération 5 idéaux souhaités.

Par exemple, lorsque la composition pharmaceutique de type matriciel contient une substance qui doit impérativement être libérée dans l'estomac, la libération de la substance active pendant des durées suffisamment longues dépend non seulement du type d'excipients 10 utilisés dans la composition, mais aussi du temps de résidence de la composition pharmaceutique dans l'estomac. C'est pourquoi plusieurs documents mentionnent l'utilisation de comprimés matriciels flottants.

En particulier, le brevet EP 205336 décrit des compositions pharmaceutiques pour la 15 libération contrôlée de substances actives comprenant une matrice mixte obtenue à partir d'un mélange d'éthers de cellulose et d'un acide polyacrylique, de l'un de ses dérivés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et comprenant en outre de 10 à 50% en poids, par rapport au poids total d'excipients matriciels, d'agent moussant effervescent. L'agent 20 moussant effervescent permet de faire flotter la composition pharmaceutique dans le liquide gastrique, augmentant par là-même le temps de résidence dans l'estomac. L'agent moussant effervescent est un bicarbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux utilisé de préférence en combinaison avec un acide organique.

Toutefois, la flottaison dans le liquide gastrique ne permet pas de résoudre d'autres 25 problèmes observés dans le contexte du contrôle de la libération de substances actives à partir de compositions pharmaceutiques matricielles.

En effet, les quantités d'excipient matriciel nécessaires à une libération prolongée adéquate du principe actif peuvent se révéler trop importantes et rendre impossible ou trop 30 onéreuse la réalisation de la forme pharmaceutique.

D'autre part, la libération de certaines substances actives dépend fortement du pH. Par exemple, certaines substances actives ne sont pas du tout libérées dans l'estomac, mais dans d'autres zones du tractus gastro-intestinal. En outre, pour une même zone du tractus 35 gastro-intestinal, le profil de libération sera différent selon que l'administration de la composition a lieu simultanément ou non avec la prise d'aliments. Pour les substances actives dont la libération dépend du pH ambiant, il est donc souhaitable de trouver de nouvelles compositions matricielles permettant de régulariser la vitesse de libération de

manière à ce que la substance active puisse être libérée à la même vitesse, quel que soit le pH du milieu.

Enfin, il est très courant que le profil de libération d'un principe actif à partir d'une 5 forme matricielle soit irrégulier au cours du temps, c'est-à-dire que la cinétique de libération ne soit pas d'ordre zéro mais soit fonction de la racine carrée du temps. Une cinétique de libération d'ordre zéro correspond à une libération régulière et constante au cours du temps et est très recherchée pour garantir un effet thérapeutique régulier et de longue durée.

10 Parallèlement, il devient thérapeutiquement de plus en plus intéressant de pouvoir administrer simultanément par voie orale une substance active libérée immédiatement après administration, et la même ou une deuxième substance active libérée de manière progressive et régulière après administration. Dans le cas où la même substance active est 15 simultanément administrée en libération immédiate et en libération prolongée, cela permet de libérer rapidement une dose suffisante de substance active pour déclencher l'effet désiré et de maintenir cet effet par une libération progressive et prolongée de la même substance active. Dans le cas où une substance active est libérée immédiatement et une autre 20 substance active est libérée de manière prolongée, cela permet d'obtenir des effets thérapeutiques combinés au moyen de deux substances actives ayant des profils pharmacocinétiques très différents.

Dans ce contexte, des compositions pharmaceutiques solides administrables par voie orale combinant dans une seule entité une partie à libération immédiate et une partie à libération retard ont été décrites. Cependant, ces compositions nécessitent des méthodes de 25 préparation techniquement très sophistiquées et/ou ne permettent pas d'obtenir les profils de libération souhaités pour toutes les substances actives.

Nous venons maintenant de découvrir de manière surprenante de nouvelles 30 compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, permettant la libération contrôlée de substances pharmaceutiquement actives de manière telle qu'un effet thérapeutique satisfaisant est observé pendant des durées assez longues, par exemple en une, voire deux prises journalières seulement.

En particulier, les compositions selon la présente invention ne nécessitent pas des 35 quantités excessives d'excipients matriciels et permettent la libération régulière et continue de substances actives pendant des périodes d'au moins 12 heures.

En outre, nous venons également de découvrir que ces nouvelles compositions pharmaceutiques à libération contrôlée peuvent être utilisées en combinaison avec une composition pharmaceutique à libération immédiate pour la même ou une autre substance active, dans une seule entité destinée à être administrée par voie orale.

5

La présente invention concerne donc des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active, comprenant

- a) ladite au moins une substance active,
- 10 b) entre 5 et 60% en poids, par rapport au poids total de la composition, d'au moins un excipient, sélectionné parmi les matrices inertes, les matrices hydrophiles, les matrices lipidiques, les mélanges de matrices inertes et de matrices lipidiques, les mélanges de matrices hydrophiles et de matrices lipidiques, les mélanges de matrices hydrophiles et de matrices inertes, à l'exception des mélanges comprenant un acide polyacrylique et au moins une matrice hydrophile de type cellulosique;
- 15 c) entre 5 et 50% en poids, par rapport au poids total de la composition d'au moins un agent alcalinisateur soluble dans une phase aqueuse dans des conditions de pH physiologique, sélectionné parmi les hydroxydes, les carbonates, les bicarbonates et les phosphates de métaux alcalins ou alcalino-terreux, le borate de sodium ainsi que les sels basiques d'acides organiques.

La présente invention est notamment illustrée par les Figures 1 à 5:

- Figure 1: Profils de biodisponibilité de la pseudoéphédrine obtenus avec des comprimés bicouche cétirizine (libération immédiate) / pseudoéphédrine (libération contrôlée);
- Figure 2: Cinétique de libération in vitro du trapidil; comprimés matriciels sans agent alcalinisateur;
- Figure 3: Cinétique de libération in vitro du trapidil; comprimés matriciels avec agent alcalinisateur;
- Figure 4: Cinétique de libération in vitro de l'hydrocodone; comprimés matriciels avec et sans agent alcalinisateur;
- Figure 5: Profils de biodisponibilité du trapidil obtenus avec des comprimés matriciels pelliculés.

35

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention comprennent des excipients matriciels choisis parmi les matrices inertes, hydrophiles et lipophiles.

Des exemples de matrices inertes utilisables selon la présente invention sont: le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène, les copolymères d'acétate et de chlorure de vinyle, les polyméthylméthacrylates, les polyamides, les silicones, l'éthylcellulose, le polystyrène ...

5 Des exemples de matrices hydrophiles utilisables selon la présente invention sont: les dérivés cellulosiques (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylcellulose ...), les polysaccharides non cellulosiques (galactomannanes, gomme guar, gomme caroube, gomme arabique, gomme sterculia, agar agar, alginates ...) et les polymères de l'acide acrylique (carbopol 934P et 974P ...). Les 10 matrices hydrophiles utilisées préférentiellement selon la présente invention sont les hydroxypropylcelluloses, telles que les METHOCEL K ou E. La teneur en excipients de type hydroxypropylméthylcellulose dans les compositions selon la présente invention est préférentiellement comprise entre 5 et 60% en poids par rapport au poids total de la 15 composition.

15 Des exemples de matrices lipidiques utilisables selon la présente invention sont: les glycérides (mono- di- ou triglycérides: stéarine, palmitine, laurine, myristine, huiles de ricin ou de coton hydrogénées, précirol ...), les acides et les alcools gras (acides stéarique, palmitique, laurique; alcools stéarylque, cétyle, cétostéarylque ...), les esters d'acides 20 gras (monostéarates de propylène glycol et de saccharose, distéarate de saccharose ...) et les cires (cire blanche, cire de cachalot ...).

25 Les excipients matriciels peuvent également se trouver sous la forme de mélange. Toutefois, les compositions pharmaceutiques de l'invention ne comprennent pas de mélanges comprenant un acide polyacrylique et au moins une matrice hydrophile de type cellulosique.

30 L'agent alcalinisateur utilisable selon la présente invention doit être soluble dans une phase aqueuse dans des conditions de pH physiologique pour produire l'effet désiré. L'agent alcalinisateur peut être choisi parmi les hydroxydes, les carbonates, les bicarbonates, les phosphates de métaux alcalins ou alcalino-terreux, le borate de sodium ainsi que des sels basiques d'acides organiques (exemple: citrate de sodium). Par contre les sels non solubles dans l'eau dans les conditions de pH physiologique tels que stéarate de magnésium, ou phosphate dibasique de calcium, ne conviennent pas selon la présente invention.

35 La quantité d'agent alcalinisateur présente dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention est idéalement de 5 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition.

En ce qui concerne les substances actives qui peuvent être présentes dans les compositions selon la présente invention, elles peuvent être de natures très variées.

Elles peuvent être choisies parmi les vasoconstricteurs, les antihistaminiques, les 5 analgésiques, les antitussifs ... La demanderesse a notamment constaté que l'invention est particulièrement adaptée aux substances actives dont la base libre est moins soluble dans l'eau que ses sels pharmaceutiquement acceptables. Des exemples non limitatifs de telles substances actives sont la pseudoéphédrine, l'éphédrine, la phénylephrine, la phénylpropanolamine, le trapidil, l'hydrocodone, la cétirizine, l'éflétirizine, l'hydroxyzine, la 10 méclozine, la buclizine, la pentoxyvérine, la codéine, la morphine, leurs isomères optiques ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Quant à la dose de substance active utilisée, elle dépend de la dose efficace et peut donc varier dans des limites très larges dépendant de ladite substance active.

15

Outre les composants précités, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent également contenir d'autres excipients tels que des diluants (emcompress, lactose ...), des liants (avicel, amidons, polyvinylpyrrolidone ...), des désintégrants (amidons et amidons modifiés, dérivés cellulosaques, dérivés alginiques, pectines ...), des lubrifiants 20 (talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale ...), des agents de masquage de goût ( $\alpha$ -cyclodextrine,  $\beta$ -cyclodextrine,  $\gamma$ -cyclodextrine et leurs dérivés alkylés), des arômes ou des colorants ainsi que des agents de pelliculage (exemple: dérivés cellulosaques, résines méthacryliques, chlorure de polyvinyle, nylons ...).

25

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention se présentent généralement sous une forme solide. Il est important de souligner que les effets bénéfiques de l'invention sont observés, quelle que soit la présentation de la forme galénique. Les compositions pharmaceutiques selon la présente peuvent se présenter sous la forme de comprimés, de granules, de microgranules, etc., ces formes étant enrobées ou non.

30

Les compositions pharmaceutiques à libération contrôlée selon la présente invention peuvent être préparées par les diverses méthodes conventionnelles connues de l'homme du métier.

35

Généralement, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont préparées par un procédé comprenant les étapes successives suivantes:

i. préparation d'un mélange homogène contenant les composants a, b et c et les autres excipients éventuellement présents;

ii. la compression du mélange homogène obtenu à l'étape i, éventuellement après granulation.

La compression peut être de différents types, et se fait idéalement par compression directe. La granulation éventuelle à l'étape ii peut soit se faire par voie humide ou par voie sèche, ou encore par granulation par fusion (melt-granulation).

Selon un mode d'implémentation particulier de l'invention, les compositions pharmaceutiques à libération contrôlée selon l'invention sont utilisées en combinaison avec une ou plusieurs compositions pharmaceutiques permettant la libération immédiate de substances actives. Lorsque ces deux types de compositions sont présentes dans une même entité, cela permet d'obtenir en une seule administration à la fois la libération immédiate d'une première substance active et la libération prolongée de la même ou d'une deuxième substance active.

15

C'est pourquoi la présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale comprenant

A. au moins une couche comprenant une substance active et des excipients qui permettent la libération immédiate de ladite substance active après administration, et  
20 B. au moins une deuxième couche qui permet la libération contrôlée de la même ou d'une deuxième substance active, comprenant ladite même ou deuxième substance active, au moins un excipient de type matriciel, et au moins un agent alcalinisateur.

En ce qui concerne la couche A, les excipients permettant la libération immédiate de la substance active peuvent être choisis parmi les diluants (emcompress, lactose ...), les liants (Avicel, amidons, polyvinylpyrrolidone ...), les désintégrants (amidons et amidons modifiés, dérivés cellulosaques, dérivés alginiques, pectines ...), les lubrifiants (talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale ...), les agents de masquage de goût ( $\alpha$ -cyclodextrine,  $\beta$ -cyclodextrine,  $\gamma$ -cyclodextrine et leurs dérivés alkylés), des arômes ou des colorants.

30

De telles compositions pharmaceutiques combinées peuvent être préparées selon diverses méthodes connues de l'homme du métier.

Plus particulièrement, ces compositions pharmaceutiques combinées peuvent se présenter sous la forme d'un comprimé dans lequel au moins une couche A est accolée à au moins une couche B. Dans ce cas, de telles compositions pharmaceutiques peuvent être préparées par un procédé comprenant les étapes successives suivantes:

- 1) préparation de mélanges homogènes séparés à partir des composants des couches A et B, et
- 2) compression des mélanges homogènes obtenus en 1) dans une comprimeuse multicouches.

5

Eventuellement, l'étape de compression 2) peut être précédée par une étape de granulation des mélanges homogènes obtenus à l'étape 1).

Les comprimeuses multicouches permettant de préparer ce genre de comprimés sont 10 les comprimeuses multicouches de type Courtoy, Manesty, Hata, Fette, Killian, ...

Les comprimés multicouches sont particulièrement bien adaptés aux cas des associations de substances actives pour lesquelles des effets thérapeutiques bénéfiques bien particuliers ont été récemment observés, par exemple, pseudoéphédrine /cétirizine, 15 hydrocodone/acétaminophen, hydrocodone libération immédiate/hydrocodone libération prolongée.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention, sans toutefois la limiter. Dans les exemples qui suivent, les pourcentages sont exprimés en poids par rapport au poids 20 total des compositions.

Exemple 1. Réduction de la quantité d'excipient matriciel.

Des comprimés A, B et C de pseudoéphédrine à libération contrôlée dosés à 120 mg 25 ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant respectivement les compositions présentées au Tableau 1.

Les comprimés A contiennent 16% d'excipient matriciel et 14,25% d'agent 30 alcalinisateur. Ils possèdent un poids moyen de 281,03 mg et une dureté de 104 N.

Les comprimés B et C, quant à eux, ne contiennent pas d'agent alcalinisateur et contiennent respectivement 40% et 50% d'excipient matriciel. Ils possèdent respectivement un poids moyen de 298,3 mg et 402,25 mg, et leurs duretés respectives sont de 118 N et 137 N.

Tableau 1 - Composition des comprimés A, B et C

<u>constituants</u>		<u>mg/comprimé</u>		
		A	B	C
5	Pseudoéphédrine . HCl	120	120	120
	Methocel K15M CR	45	120	-
	Methocel K100M CR	-	-	200
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	40	-	-
10	Avicel pH 102	70 ,8	55 ,5	74
	Aérosil 200	1 ,4	1 ,5	2
	Stéarate de magnésium	2 ,8	3	4

La cinétique de libération de la pseudoéphédrine à partir de ces 3 types de comprimés a été déterminée in vitro à l'aide de l'appareil de dissolution n° 1 de l'USP 23 (23<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée américaine). Les comprimés sont placés dans le panier qui subit 15 50 rotations par minute. Le milieu de dissolution est constitué de 500 ml d'eau distillée maintenue à 37°C. Chaque heure pendant 12 heures, un prélèvement est effectué dans le milieu de dissolution et la pseudoéphédrine est dosée par HPLC. Les résultats de ces dosages sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 - Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine.

	<u>Temps (h)</u>	A	B	C
20	0	0	0	0
	1	31 ,87	41 ,56	38 ,81
	2	46 ,04	57 ,89	51 ,69
	3	56 ,4	71 ,4	62 ,43
	4	65 ,07	81 ,43	72 ,02
	5	75 ,41	86 ,34	77 ,65
	6	75 ,95	90 ,44	83 ,53
	7	77 ,7	93 ,01	85 ,21
	8	79 ,6	94 ,16	88 ,48
	10	82 ,82	96 ,21	92 ,16
30	12	85 ,36	94 ,05	93 ,07

Les résultats du Tableau 2 montrent que des profils de libération assez semblables sont observés dans les trois cas, la libération la plus lente étant observée pour les comprimés A. Ceci montre qu'un très bon contrôle de la libération peut être obtenu avec moins d'excipient matriciel lorsqu'un agent alcalinisateur est présent dans la composition.

Les comprimés A, B et C ont également fait l'objet d'un essai de biodisponibilité chez l'homme sur une période de 32 heures. Dans cet essai, les profils de biodisponibilité obtenus avec les comprimés A, B et C ont été comparés au profil de biodisponibilité obtenu par l'administration de gélules à libération immédiate de pseudoéphédrine dosées à 60 mg administrées à 6 heures d'intervalle.

Huit sujets sains (hommes de 18 à 45 ans) ont participé à cette étude en cross-over, chaque sujet recevant les 4 formes avec une période de "wash-out" (rinçage) de 7 jours entre les deux administrations. Les sujets ont été soumis à des prélèvements sanguins pendant 32 heures selon les schémas suivants:

comprimés matriciels: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24 et 32 heures; gélules: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 9; 10; 12; 16; 24 et 32 heures.

Les taux de pseudoéphédrine ont été déterminés par une méthode HPLC validée (détection UV).

15

Les résultats de cette étude de biodisponibilité sont présentés à la Figure 1 et dans le Tableau 3, dans lequel SSC représente la surface sous la courbe,  $C_{max}$  représente la concentration maximale détectée et  $t_{max}$  représente le temps nécessaire pour l'obtention de  $C_{max}$ .

20

Tableau 3 - Biodisponibilité de la pseudoéphédrine chez l'homme.

		Gélules (2x60 mg)	Comprimés (120 mg)		
			A	B	C
25	SSC ( $\mu$ g.h/ml)	3672	4019	4028	3683
	$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	391	276	295	259
	$T_{max}$ (h)	1,5	4,5	5,0	5,0

Les résultats de cette étude de biodisponibilité montrent que des profils de libération beaucoup plus réguliers sont obtenus avec des compositions pharmaceutiques comprenant des excipients matriciels dosées à 120 mg par rapport à celui obtenu avec deux administrations de comprimés à libération immédiate dosés à 60 mg.

D'autre part, la libération de la substance active se fait de manière comparable pour les comprimés A, B et C. Cet exemple illustre le fait que, pour obtenir une libération prolongée adéquate de la substance active, une quantité d'excipient matriciel beaucoup plus faible (16% au lieu de 40% ou 50%) est suffisante lorsque cet excipient est associé à un agent alcalinissant.

## Exemple 2. Effet du pelliculage.

5 Des comprimés de pseudoéphédrine à libération contrôlée dosés à 120 mg et contenant 15,4% de Methocel K15M CR et 13,7% de carbonate de sodium ont été préparés par compression directe à partir d'un mélange homogène ayant la composition présentée au Tableau 4 (comprimés D).

Tableau 4 - Comprimés D.

	<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
10	Pseudoéphédrine . HCl	120
	Methocel K15M CR	45
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	40
	Avicel pH 102	82,5
	Aérosil 200	1,4
15	Stéarate de magnésium	2,8

20 Les comprimés D ont un poids moyen de 292,5 mg. Une partie de ces comprimés a fait l'objet d'un pelliculage à l'Opadry OY-B-28920 (alcool polyvinyle, lécithine, gomme xanthane, dioxyde de titane, talc). La cinétique de libération in vitro de la pseudoéphédrine à partir des comprimés D pelliculés ou non a été déterminée de la même manière qu'à l'exemple 1. Les résultats sont présentés au Tableau 5.

Tableau 5 - Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine.

	<u>Temps (h)</u>	<u>non pelliculé</u>	<u>pelliculé</u>
25	0	0	0
	1	33,7	30,4
	2	47,5	45,6
	3	57,9	56,5
	4	65,8	65,7
30	5	71,9	72,0
	6	77,1	76,8
	7	80,7	80,2
	8	83,4	83,1

35 Les résultats présentés au Tableau 5 montrent que le pelliculage n'affecte pas la cinétique de la libération de la substance active.

## Exemple 3. Effet de différents agents alcalinisants.

Des comprimés de pseudoéphédrine à libération contrôlée dosés à 180 mg et contenant 30% de Methocel K15M CR et 30% de carbonate de sodium (E), de bicarbonate de sodium (F) ou d'hydrogénophosphate de potassium (G) ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant les compositions présentées au Tableau 6.

Tableau 6 - Comprimés E, F et G.

<u>constituants</u>		<u>mg/comprimé</u>		
		<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>
10	Pseudoéphédrine . HCl	180	180	180
	Methocel K15M CR	180	180	180
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	180	-	-
	NaHCO <sub>3</sub>	-	180	-
	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	-	-	180
	Avicel pH 102	51	51	51
15	Aérosil 200	3	3	3
	Stéarate de magnésium	6	6	6

20 Les cinétiques de libération in vitro de la pseudoéphédrine pour les comprimés E, F et G, obtenues de la même manière que dans l'exemple 1 avec une rotation des paniers de 100 tpm, sont reprises dans le Tableau 7.

Tableau 7 - Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine.

<u>Temps (h)</u>		<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>
0	0	0	0	0
1	17 ,1	29 ,2	28 ,9	
2	23 ,3	45 ,6	45 ,2	
3	28 ,9	57 ,7	56 ,2	
30	4	34 ,5	67 ,3	65 ,1
	5	39 ,1	74 ,9	73 ,3
	6	44 ,1	81 ,6	79 ,8
	7	49 ,2	86 ,1	85 ,2

35 Les résultats du Tableau 7 montrent que l'on obtient une libération prolongée avec les trois agents alcalinisants utilisés, l'effet étant plus marqué avec le carbonate de sodium.

## Exemple 4. Comprimés double couche pseudoéphédrine/cétirizine.

Des comprimés double couche dosés à 120 mg de pseudoéphédrine à libération contrôlée à 5 mg et de cétirizine à libération immédiate ont été préparés de la manière 5 suivante (comprimés H).

Deux mélanges homogènes séparés ( $H_A$  et  $H_B$ ) ont été préparés à partir des compositions présentées aux Tableaux 8 et 9.

10 Les mélanges  $H_A$  et  $H_B$  ont ensuite été comprimés dans une comprimeuse multicouche pour donner des comprimés double couche dans lesquels les couches sont accolées l'une à l'autre. Ces comprimés ont ensuite été pelliculés par l'Opadry OY-B-28920 (alcool polyvinyle, lécithine, gomme xanthane, dioxyde de titane, talc).

15 Dans ces comprimés, la couche à libération prolongée contient 16,1% d'excipient matriciel et 14,3% de carbonate de sodium.

Tableau 8 - Mélange  $H_A$ .

<u>composant</u>	<u>mg/comprimé</u>
Cétirizine . 2HCl	5
Tablettose	41,3
Avicel pH 102	22,65
Aérosil 200	0,35
Stéarate de magnésium	0,7

Tableau 9 - Mélange  $H_B$ .

<u>composant</u>	<u>mg/comprimé</u>
Pseudoéphédrine . HCl	120
Methocel K15M CR	45
$Na_2CO_3$ anhydre	40
Aérosil 200	1,4
Stéarate de magnésium	2,8

Les cinétiques de libération in vitro de la pseudoéphédrine et de la cétirizine pour les 35 comprimés H, obtenues de la même manière que dans l'exemple 1 avec une rotation des paniers de 100 tpm, sont reprises dans le Tableau 10.

Tableau 10 - Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine et de la cétirizine.

	<u>Temps (h)</u>	<u>Pseudoéphédrine</u>	<u>Cétirizine</u>
5	0	0	0
	0,25	11,2	80,2
	0,5	21,4	82,7
	0,75	32,0	86,0
	1	37,8	86,6
	2	58,2	89,7
10	4	83,7	93,4
	6	97,9	97,5
	8	102,4	99,5
	10	104,6	101,2
	12	105,8	101,8

## 15 Exemple 5. Effet du pH.

Des comprimés I et J de trapidil à libération contrôlée dosés à 300 mg ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant les compositions reprises au Tableau 11.

20

Les comprimés I et J contiennent 33,3% d'excipient matriciel; les comprimés I ne contiennent pas d'agent alcalinisateur et les comprimés J contiennent 12,5% d'agent alcalinisateur.

25

Tableau 11 - Compositions des comprimés I et J.

	<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>	
		<u>I</u>	<u>J</u>
30	Trapidil	300	300
	Methocel K100M CR	200	200
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	-	75
	Avicel pH 102	91	16
	Aérosil 200	3	3
	Stéarate de magnésium	6	6

35

Les poids moyens et les duretés des comprimés I et J sont respectivement de 605,3 mg et 125 N (I) et de 597,7 mg et 79 N (J). Les cinétiques de libération in vitro du trapidil ont été effectuées selon la méthode décrite dans l'exemple 1 en utilisant deux milieux de dissolution: une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique et une solution de tampon phosphate à

pH 7,5. La vitesse de rotation des paniers était de 100 tpm. Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 12, ainsi qu'aux Figures 2 et 3.

**Tableau 12 - Pourcentage de libération du trapidil en fonction du pH ambiant.**

5	HCl 0,1N		Tampon pH 7,5	
	Temps (h)	I	J	I
0	0	0		0
1	26,7	12,5		13,5
2	39,5	21,4		20,8
10	3	49,6	29,3	26,6
	4	58,2	36,3	31,6
	5	64,9	42,3	35,9
	6	71,2	47,8	40,1
	7	76,8	53,2	43,3
15	8	83,1	59,1	45,7
	10	90,4	67,7	53,5
	12	94,6	74,6	59,1
	15	100,5	86,3	67,0
	17	100,0	89,9	70,9
20				73,8

La Figure 2 et les résultats présentés au Tableau 12 pour les comprimés I montrent que ces comprimés présentent des cinétiques de libération très différentes en fonction du pH. Ces résultats montrent qu'une libération contrôlée et prolongée ne peut pas être obtenue en milieu fortement acide lorsqu'il n'y a pas d'agent alcalinisateur dans la composition pharmaceutique.

La Figure 3 et les résultats présentés au Tableau 12 pour les comprimés J montrent qu'une libération prolongée de la substance active peut très bien être obtenue en milieu fortement acide lorsqu'un agent alcalinisateur est présent dans la composition pharmaceutique.

**Exemple 6. Linéarisation de la cinétique de libération.**

Des comprimés K et L d'hydrocodone à libération contrôlée dosés à 15 mg ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant les compositions reprises au Tableau 13. Les comprimés K contiennent 56,7% d'excipient matriciel et ne contiennent pas d'agent alcalinisateur; les comprimés L contiennent 43,3% d'excipient matriciel et 13,5% d'agent alcalinisateur.

Tableau 13 - Compositions des comprimés K et L.

	<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>	
		K	L
5	Bitartrate d'hydrocodone	15	15
	Methocel K100M CR	85	65
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	-	20
	Avicel pH 102	48	48
	Aérosil 200	0,5	0,5
10	Stéarate de magnésium	1,5	1,5

Les cinétiques de libération in vitro de l'hydrocodone à partir des comprimés K et L ont été déterminées à l'aide de l'appareil de dissolution n°2 de l'USP 23. Les comprimés sont placés dans le récipient de dissolution. La vitesse de rotation des pales est de 100 tours par minute. Le milieu de dissolution est constitué de 500 ml d'une solution de tampon phosphate à pH 5,8. Des prélèvements sont effectués pendant 12 heures dans le milieu de dissolution et l'hydrocodone est dosée par HPLC. Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 14 et à la Figure 4.

20 Tableau 14 - Pourcentages de libération de l'hydrocodone.

	<u>Temps (h)</u>	K	L
25	0	0	0
	1	24,9	5,4
	2	41,8	9,2
	4	65,0	17,7
	6	80,7	31,5
	8	91,5	45,8
	10	97,8	57,6
	12	103,7	63,1

30

Les résultats présentés au Tableau 14 montrent que la présence d'agent alcalinisateur dans la composition ralentit la libération de la substance active. En outre, comme le montre la Figure 4, la cinétique de libération est linéarisée, c'est-à-dire que la vitesse de libération reste constante au cours du temps.

35

Un autre test réalisé dans des conditions similaires et par dosage de l'hydrocodone par spectroscopie UV a montré également une vitesse de libération constante pendant 18 heures. De plus, la libération de la substance active était totale après 18 heures.

Exemple 7. Comprimés double couche hydrocodone/hydrocodone.

Des comprimés double couche dosés à 15 mg d'hydrocodone constitués d'une couche à libération contrôlée dosée à 10 mg d'hydrocodone et une couche à libération immédiate dosée à 5 mg d'hydrocodone ont été préparés de la manière suivante (comprimés M).

Deux mélanges homogènes séparés ( $M_A$  et  $M_B$ ) ont été préparés à partir des compositions présentées aux Tableaux 15 et 16.

10

Les mélanges  $M_A$  et  $M_B$  ont ensuite été comprimés dans une comprimeuse multicouche pour donner des comprimés double couche dans lesquels les deux couches sont accolées l'une à l'autre. Dans ces comprimés, la couche à libération prolongée contient 43,3% de Methocel K100M CR et 13,3% de carbonate de sodium.

15

Tableau 15 - Mélange  $M_A$ .

<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
Bitartrate d'hydrocodone	5
Tablettose	28,2
20 Avicel pH 102	16,1
Aérosil 200	0,3
Stéarate de magnésium	0,4

Tableau 16 - Mélange  $M_B$ .

<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
Bitartrate d'hydrocodone	10
Methocel K100M CR	43,3
$Na_2 CO_3$ anhydre	13,3
Avicel pH 102	32,1
30 Aérosil 200	0,3
Stéarate de magnésium	1

Les cinétiques de libération in vitro de l'hydrocodone pour les comprimés M ont été déterminées à l'aide de l'appareil de dissolution n°1 de l'USP 23. La vitesse de rotation des paniers était de 100 tours par minute. Le milieu de dissolution était constitué de 500 ml d'une solution de tampon phosphate à pH 5,8. Le dosage de l'hydrocodone a été effectué comme à l'exemple 6. Les résultats sont présentés au Tableau 17.

Tableau 17 - Pourcentages de libération de l'hydrocodone.

	<u>Temps (h)</u>	<u>Hydrocodone</u>
	0	0
	1	35,0
5	2	41,5
	4	64,6
	6	82,2
	8	89,1
10	10	94,3
	12	101,0

Les résultats présentés au Tableau 17 montrent que 35% d'hydrocodone ont déjà été libérés après 1 heure, ce qui correspond à la teneur en hydrocodone de la couche à libération immédiate (33,3% de la dose totale). Ensuite, la libération de l'hydrocodone se poursuit de manière progressive et régulière selon une cinétique comparable à celle observée dans l'exemple 6.

**Exemple 8. Comprimés d'hydrocodone - Matrice inerte**

20 Des comprimés N et O d'hydrocodone à libération contrôlée dosés à 15 mg et contenant de l'acétate de cellulose en tant qu'excipient matriciel inerte ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant les compositions reprises dans le Tableau 18. Les comprimés N contiennent 54 % d'excipient matriciel inerte et 13,3 % d'agent alcalinisateur et les comprimés O contiennent 54 % d'excipient matriciel inerte et ne 25 contiennent pas d'agent alcalinisateur.

Tableau 18 - Compositions des comprimés N et O.

	<u>Constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>	
		<u>N</u>	<u>O</u>
	Hydrocodone bitartrate	15	15
30	Acétate de cellulose CA398-10NF	81	81
	Emcompress	32	52
	Carbonate de sodium	20	0
	Aérosil 200	0,5	0,5
35	Stéarate de magnésium	1,5	1,5

La cinétique de libération de l'hydrocodone à partir de ces deux types de comprimés a été déterminée *in vitro* à l'aide de l'appareil de dissolution n° 1 de l'USP 23. Les comprimés

sont placés dans le panier qui subit 100 rotations par minute. Le milieu de dissolution était constitué de 500 ml d'une solution de tampon phosphate à pH 5,8. Le dosage de l'hydrocodone a été effectué comme à l'exemple 6. Les résultats sont présentés au Tableau 19.

5

Tableau 19 - Pourcentages de libération de l'hydrocodone.

	<u>Temps (h)</u>	<u>Hydrocodone</u>	
		N	O
10	0	0	0
	1	9,57	48,88
	2	21,44	78,24
	4	27,61	91,24
	6	34,05	100,94
	8	51,93	101,07
15	10	58,44	95,60
	12	81,21	99,64

Les résultats présentés au Tableau 19 montrent que la présence d'agent alcalinisateur dans la composition ralentit la libération de la substance active. En outre, comme dans l'exemple 6, la cinétique de libération est linéarisée.

**Exemple 9. Comprimés d'hydrocodone - matrice lipidique.**

Des comprimés P et Q d'hydrocodone à libération contrôlée dosés à 15 mg et contenant de la CUTINA HR en tant qu'excipient matriciel lipidique ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant les compositions reprises dans le Tableau 20. Les comprimés P contiennent 30,2 % d'excipient matriciel lipidique et 13,3 % d'agent alcalinisateur et les comprimés Q contiennent 30,2 % d'excipient matriciel lipidique et ne contiennent pas d'agent alcalinisateur.

30

Tableau 20 - Compositions des comprimés P et Q.

	<u>Constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>	
		P	Q
	Hydrocodone bitartrate	15	15
5	Cutina HR	45,3	45,3
	Avicel PH 102	67,8	87,7
	Carbonate de sodium	20	0
	Aérosil 200	0,5	0,5
	Stéarate de magnésium	1,5	1,5

10

La cinétique de libération de l'hydrocodone à partir de ces deux types de comprimés a été déterminée in vitro à l'aide de l'appareil de dissolution n° 1 de l'USP 23. Les comprimés sont placés dans le panier qui subit 100 rotations par minute. Le milieu de dissolution était constitué de 500 ml d'une solution de tampon phosphate à pH 5,8. Le dosage de l'hydrocodone a été effectué comme à l'exemple 6. Les résultats sont présentés au Tableau 21.

Tableau 21 - Pourcentages de libération de l'hydrocodone.

	<u>Temps (h)</u>	<u>Hydrocodone</u>	
		P	Q
20	0	0	0
	1	5,91	58,76
	2	12,50	84,46
	3	23,05	91,96
25	4	29,01	91,47
	6	52,07	101,84
	8	68,96	102,63
	10	80,92	103,37
	12	90,73	104,92

30

Les résultats présentés au Tableau 21 montrent que la présence d'agent alcalinisateur dans la composition ralentit la libération de la substance active. En outre, comme dans l'exemple 6, la cinétique de libération est linéarisée.

35 Exemple 10. Comprimés d'hydrocodone - matrice mixte.

Des comprimés R et S d'hydrocodone à libération contrôlée dosés à 15 mg et contenant un mélange de METHOCEL K100MCR et d'EUDRAGIT RSPM en tant qu'excipients

matriciels ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant les compositions reprises dans le Tableau 20. Les comprimés R contiennent 43,3 % d'excipient matriciel et 13,3 % d'agent alcalinisateur et les comprimés S contiennent 43,3 % d'excipient matriciel et ne contiennent pas d'agent alcalinisateur.

5

Tableau 22 - Compositions des comprimés R et S.

	<u>Constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>	
		R	S
10	Hydrocodone bitartrate	15	15
	Methocel K100MCR	52,5	52,5
	Eudragit RSPM	12,5	12,5
	Avicel PH 102	48	68
	Carbonate de sodium	20	0
	Aérosil 200	0,5	0,5
15	Stéarate de magnésium	1,5	1,5

La cinétique de libération de l'hydrocodone à partir de ces deux types de comprimés a été déterminée *in vitro* à l'aide de l'appareil de dissolution n° 1 de l'USP 23. Les comprimés sont placés dans le panier qui subit 100 rotations par minute. Le milieu de dissolution était 20 constitué de 500 ml d'une solution de tampon phosphate à pH 5,8. Le dosage de l'hydrocodone a été effectué comme à l'exemple 6. Les résultats sont présentés au Tableau 23.

Tableau 23 - Pourcentages de libération de l'hydrocodone.

25	<u>Temps (h)</u>	<u>Hydrocodone</u>	
		R	S
30	0	0	0
	1	9,10	26,05
	2	18,12	42,80
	3	27,81	49,76
	4	38,13	59,32
	6	63,41	70,16
	8	81,76	78,13
	10	88,12	83,22
	12	101,69	88,73

Les résultats présentés au Tableau 23 montrent que la présence d'agent alcalinisateur dans la composition ralentit la libération de la substance active. En outre, comme dans

l'exemple 6, la cinétique de libération est linéarisée.

**Exemple 11. Comprimés matriciels pelliculés d'éflétirizine.**

5 Des comprimés T, U et V d'éflétirizine à libération contrôlée dosés à 30 mg ont été préparés par granulation par voie humide du principe actif avec l'emcompress. Leur composition est reprise dans le Tableau 24.

**Tableau 24 - Compositions des comprimés T, U et V.**

10	<u>Constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>		
		T	U	V
	Eflétirizine.2HCl	30	30	30
	Methocel K15MCR	70	40	33,3
	Emcompress	77	36,3	35
15	Bicarbonate de sodium	20	12	0
	Aérosil 200	1	0,7	0,7
	Stéarate de magnésium	2	1	1
	Opadry Y1-7000	6	3,6	3

20 La cinétique de libération de l'éflétirizine à partir de ces trois types de comprimés a été déterminée in vitro à l'aide de l'appareil de dissolution n° 1 de l'USP 23. Les comprimés sont placés dans le panier qui subit 100 rotations par minute. Trois milieux de dissolution ont été testés: l'eau et des solutions tamponnées à pH 4,5 et 7,5. L'éflétirizine a été dosée par HPLC pour la solution tampon à pH 4,5 et par spectroscopie UV pour les autres 25 solutions. Les résultats sont donnés dans le Tableau 25.

Tableau 25 - Pourcentages de libération de l'éflétirizine

Eflétirizine

Temps 5 5	T			U			V		
	pH 4,5	Eau	pH 7,5	pH 4,5	Eau	pH 7,5	pH 4,5	Eau	pH 7,5
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	11,79	10,35	15,70	25,97	17,83	36,82	17,67	20,07	13,12
2	20,18	18,83	25,77	35,36	29,32	48,33	18,04	36,15	22,04
4	35,47	33,07	41,47	51,97	48,38	63,88	29,47	54,13	37,40
10	47,82	44,88	53,80	65,44	62,62	75,90	39,18	71,23	50,82
6	59,05	54,85	64,10	75,70	74,68	84,48	49,17	85,08	62,16
8	75,84	70,97	80,37	91,40	90,25	96,57	67,55	97,37	80,69
12	87,23	82,88	91,73	100,64	100,32	104,03	89,74	102,45	93,58
16	102,62	98,08	104,72	106,47	104,95	109,42	105,35	102,27	104,21
24									

15

Les résultats présentés au Tableau 25 montrent que pour le comprimé V, qui ne contient pas d'alcalinisateur, la cinétique de libération est fortement dépendante du pH. Pour les deux autres types de comprimés, cette différence est fortement réduite.

20 Exemple 12. Comprimés matriciels pelliculés de trapidil.

Des matrices hydrophiles W, X et Y dosées à 300 mg de trapidil contenant un agent alcalinisateur ont été préparées par granulation par voie humide du bicarbonate de sodium, du lactose et de la povidone; leur composition est reprise dans le Tableau 26.

25

Tableau 26 - Compositions des comprimés W, X et Y.

<u>Constituants</u>		<u>mg/comprimé</u>		
		W	X	Y
5	Trapidil	300	300	300
	Methocel K15MCR	0	0	200
	Methocel E4MCR	150	0	0
	Natrosol 250 HHX	0	150	0
	Bicarbonate de sodium	60	60	60
10	Avicel PH101	50	100,8	0
	Lactose 100 mesh	32	32	32
	Aérosil standard	3	3,25	3
	Stéarate de magnésium	3	1,95	3
	Povidone K30	2	2	2
15	Opadry Y1-7000	18	20	18

Les comprimés W, X et Y ont fait l'objet d'un essai de biodisponibilité chez l'homme sur une période de 24 heures, chaque volontaire recevant 2 comprimés au temps 0. Les profils de biodisponibilité obtenus avec les comprimés W, X et Y ont été comparés au profil obtenu par 3 administrations à 6 heures d'intervalle de gélules à libération immédiate de 200 mg (référence). Le profil après une administration unique d'une solution aqueuse contenant 200 mg de trapidil a également été déterminé.

Huit sujets sains (hommes de 18 à 45 ans) ont participé à cette étude en cross-over, chaque sujet recevant les 5 formes avec une période de "wash-out" (rinçage) de 7 jours entre 25 deux administrations.

Les sujets ont été soumis à des prélèvements sanguins pendant 24 heures selon les schémas suivants:

- solution orale: 0; 0,33; 0,5; 0,67; 0,83; 1; 1,5; 2, 4 et 6 heures,
- gélule: 0; 0,33; 0,67; 1; 2; 4 et 6 heures après chacune des 3 administrations,
- comprimés matriciels: 0; 0,5; 1, 2; 4; 8; 12; 16; 20 et 24 heures.

Les résultats de cette étude sont présentés à la Figure 5 et dans le tableau 27, dans lequel SSC représente la surface sous la courbe,  $C_{max}$  représente la concentration maximale détectée et  $t_{max}$  représente le temps nécessaire pour l'obtention de  $C_{max}$ .

Tableau 27 - Biodisponibilité du trapidil chez l'homme.

		<u>Comprimés</u>			
		Gélules	W	X	Y
5	SSC <sub>0-24h</sub>	( $\mu$ g.h/ml)	74,3	64,9	69,4
	C <sub>max</sub>	( $\mu$ g/ml)	7,55	5,05	5,07
	t <sub>max</sub>	(h)	1	4	10
					3

Les résultats de cette étude montrent que les comprimés matriciels assurent une libération prolongée de la substance active. Par comparaison avec l'administration multiple de gélules à libération rapide, le comprimé X donne des résultats particulièrement intéressant avec un t<sub>max</sub> prolongé. Le C<sub>max</sub> est diminué d'environ 30 % évitant ainsi les pics de concentration sanguine, mais présentant un plateau qui s'étend sur plus de 12 heures pour une absorption quasi équivalente de principe actif.

## REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique administrable par voie orale, permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active, comprenant
  - 5 a) ladite au moins une substance active,
  - b) entre 5 et 60% en poids, par rapport au poids total de la composition, d'au moins un excipient, sélectionné parmi les matrices inertes, les matrices hydrophiles, les matrices lipidiques, les mélanges de matrices inertes et de matrices lipidiques, les mélanges de matrices hydrophiles et de matrices inertes, à l'exception des mélanges comprenant un acide polyacrylique et au moins une matrice hydrophile de type cellulosique;
  - c) entre 5 et 50% en poids, par rapport au poids total de la composition d'au moins un agent alcalinisant soluble dans une phase aqueuse dans des conditions de pH physiologique, sélectionné parmi les hydroxydes, les carbonates, les bicarbonates et les phosphates de métaux alcalins ou alcalino-terreux, le borate de sodium ainsi que les sels basiques d'acides organiques.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance active est choisie parmi la pseudoéphédrine, l'éflétirizine, le trapidil et l'hydrocodone, leurs isomères optiques ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
3. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que l'excipient matriciel est de type hydroxypropylméthylcellulose.
- 25 4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs autres excipients pharmaceutiquement acceptable.
- 30 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit un ou plusieurs autres excipients pharmaceutiquement acceptable est choisi parmi les diluants, les liants, les désintégrants, les lubrifiants, les agents de masquage de goût, les arômes, les colorants ou les agents de pelliculage.
- 35 6. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes:
  - i. préparation d'un mélange homogène contenant les composants a, b et c et les autres excipients éventuellement présents;

ii. la compression du mélange homogène obtenu à l'étape i, éventuellement après granulation.

7. Composition pharmaceutique administrable par voie orale permettant la libération immédiate d'une première substance active et la libération prolongée de la même ou d'une deuxième substance active, comprenant

- A. au moins une couche comprenant une substance active et des excipients qui permettent la libération immédiate de ladite substance active après administration, et
- B. au moins une deuxième couche qui permet la libération contrôlée de la même ou d'une deuxième substance active, cette couche étant une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

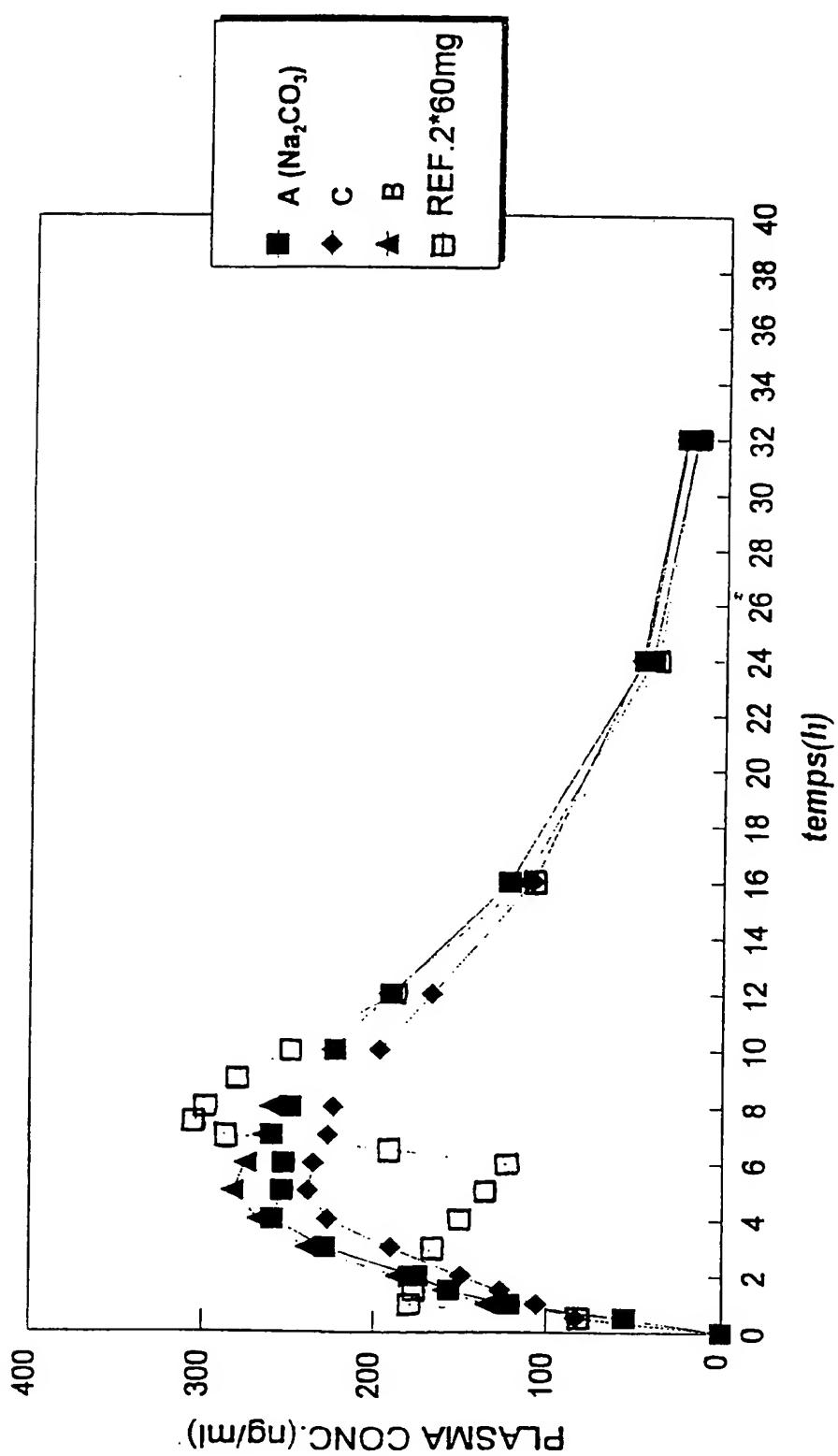
15 8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce que la couche à libération immédiate A est accolée à la couche à libération prolongée B.

9. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes:

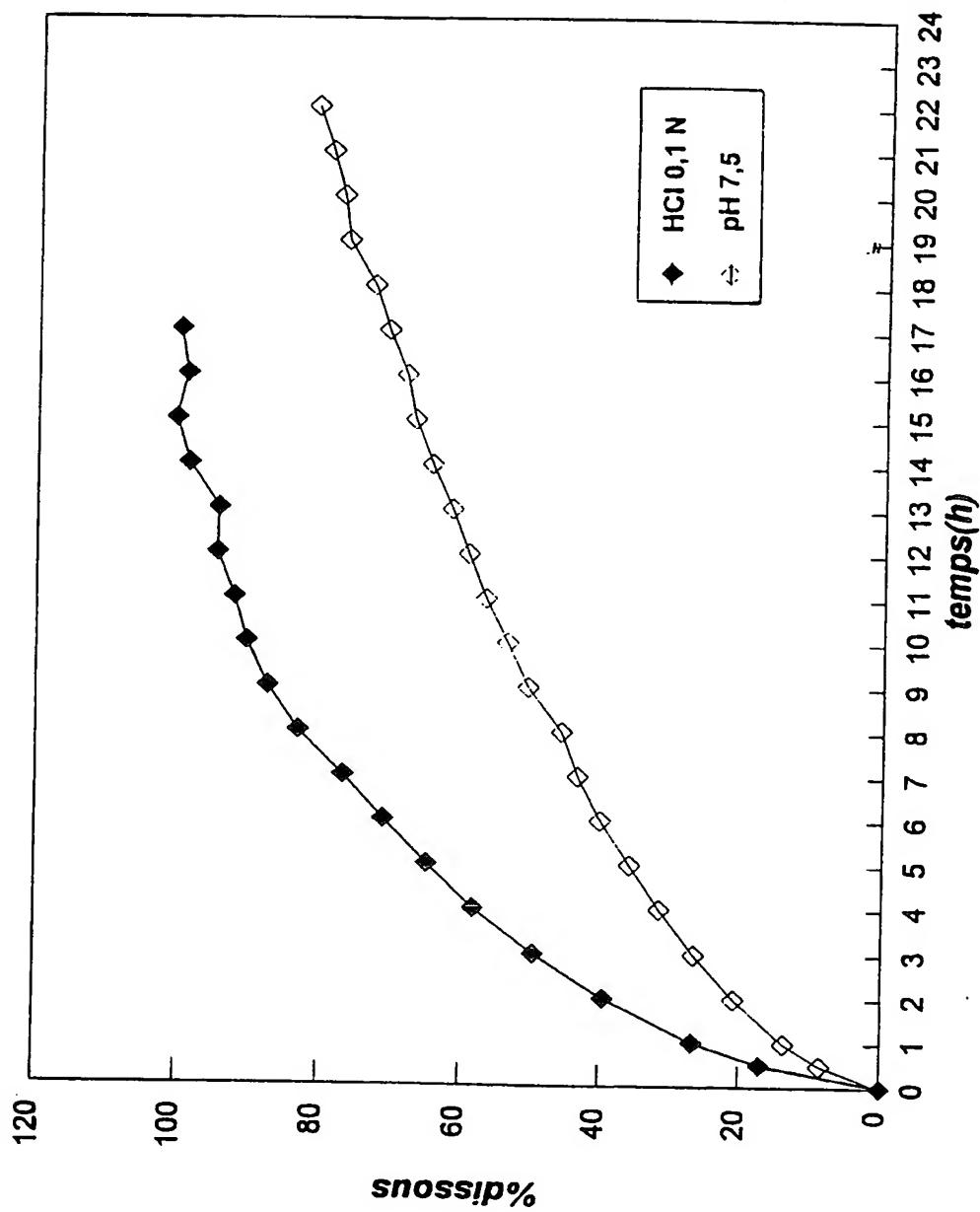
- 1) préparation de mélanges homogènes séparés à partir des composants des couches A et B, et;
- 2) compression des mélanges obtenus en 1) dans une comprimeuse multicouches.

25 10. Procédé de préparation selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'étape de compression 2) est précédé par une étape de granulation des mélanges homogènes obtenus à l'étape 1).

**FIGURE 1 - pseudoéphédrine**



**FIGURE 2 -** trapidil - comprimés I sans agent alcalinizant



**FIGURE 3** - trapidil - comprimés J avec agent alcalinisant

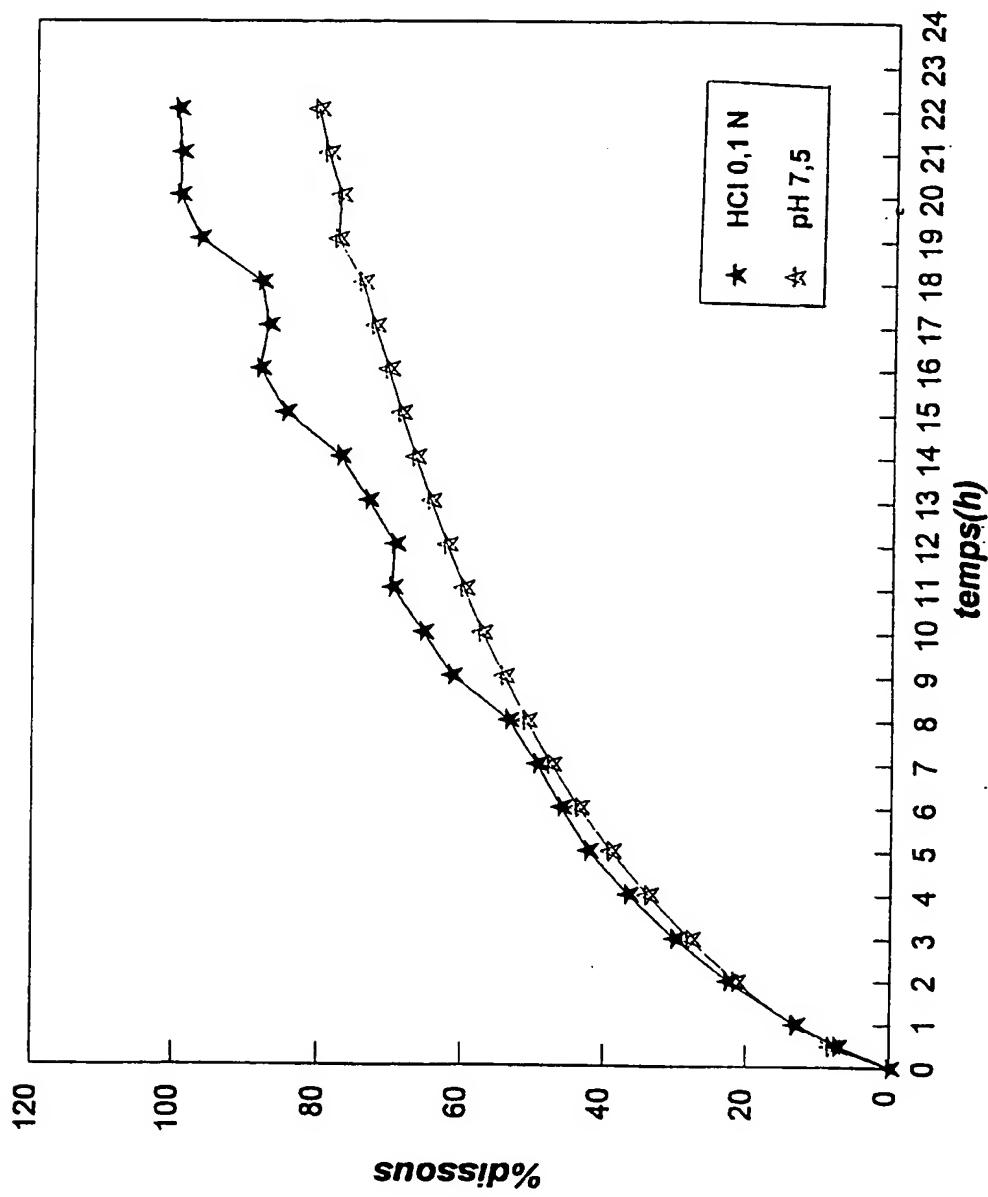


FIGURE 4 - bitartrate d'hydrocodone

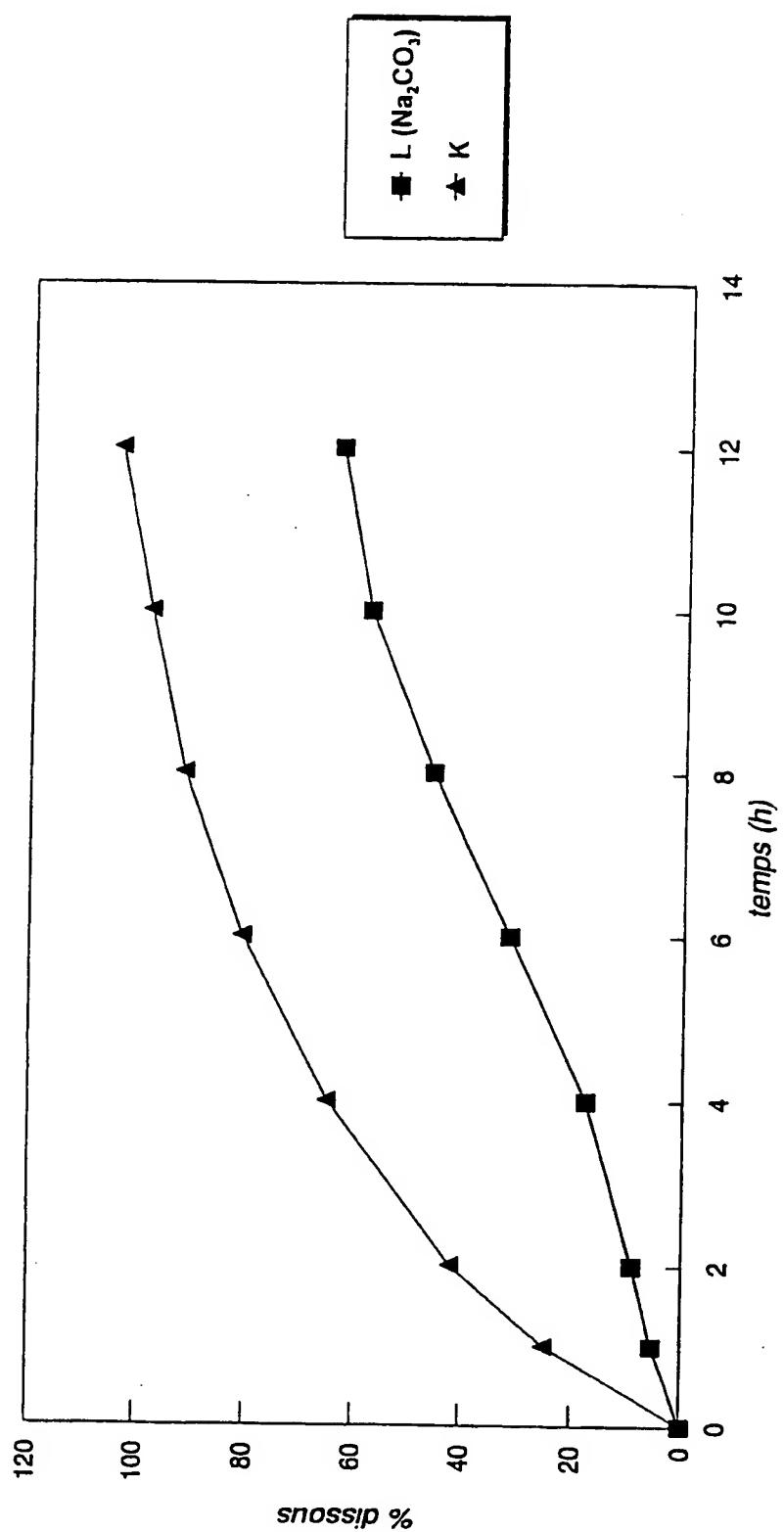
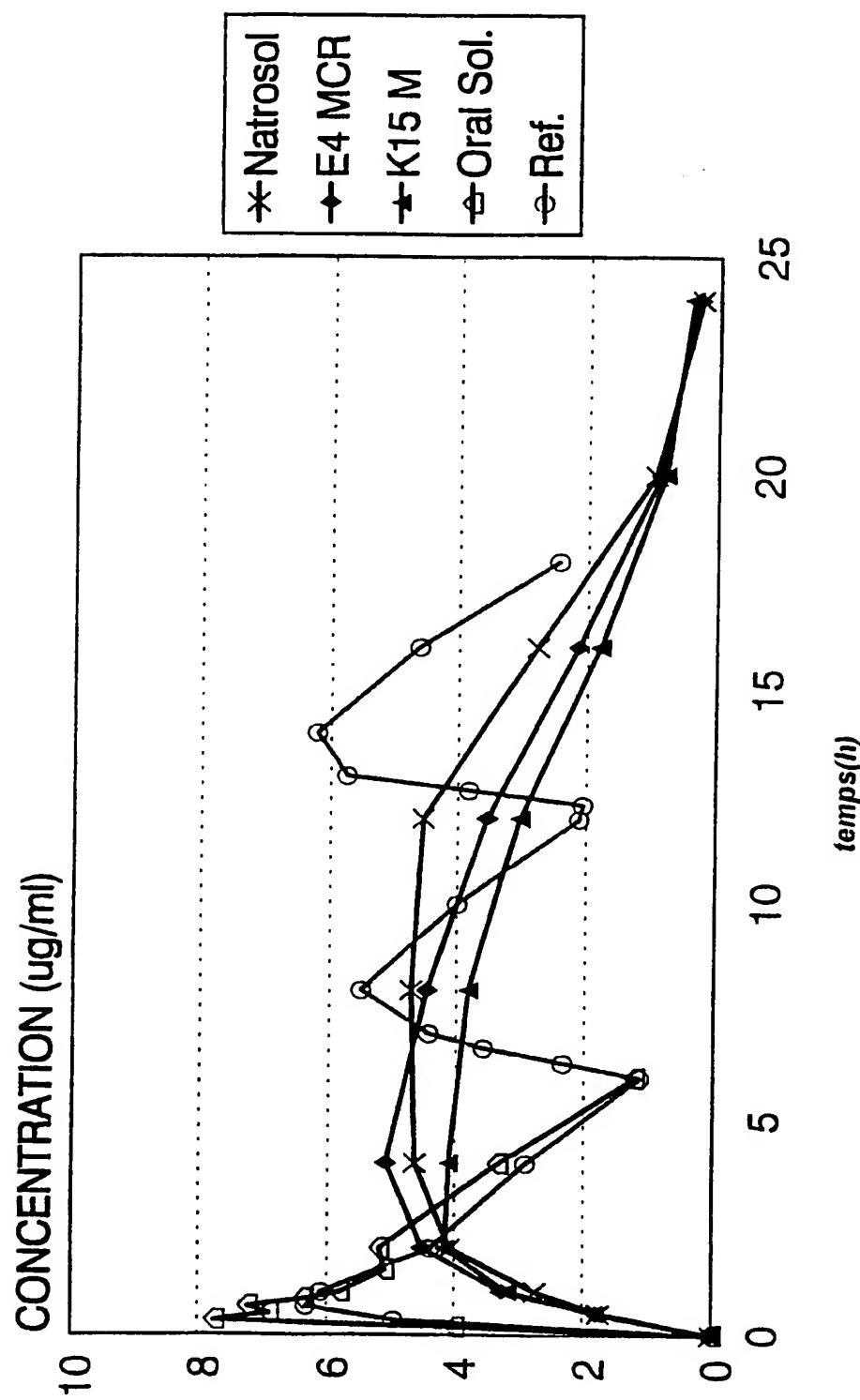


FIGURE 5 - trapidil



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/BE 98/00033

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 396 404 A (SCHERING CORPORATION) 7 November 1990 see claims 1,3-5 see page 5; example 3 ---	1-10
X	WO 94 09761 A (SCHERING CORPORATION) 11 May 1994 see claim 1 ---	1-10
X	WO 94 06416 A (JAGOTEC) 31 March 1994 see claims 1,2,4 see page 11, line 15 - page 12, line 6 ---	1-10 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 1998

Date of mailing of the International search report

10/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/BE 98/00033

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 34291 A (A//S DUMEX) 21 December 1995 see claim 1 see page 10, line 30 - line 32 see page 14, line 9 - line 12 see page 25, line 27 - line 31 see page 26, line 7 - line 14 -----	1-6

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/BE 98/00033

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 396404	A 07-11-1990	US 4990535	A	05-02-1991	
		AU 628986	B	24-09-1992	
		AU 5664890	A	29-11-1990	
		CA 2054752	A, C	04-11-1990	
		DE 69006628	D	24-03-1994	
		DE 69006628	T	26-05-1994	
		DK 396404	T	14-03-1994	
		EP 0471009	A	19-02-1992	
		ES 2062355	T	16-12-1994	
		HK 184896	A	11-10-1996	
		JP 6006536	B	26-01-1994	
		JP 4501425	T	12-03-1992	
		KR 9411246	B	03-12-1994	
		MX 9203278	A	01-07-1992	
		WO 9013295	A	15-11-1990	
		US 5100675	A	31-03-1992	
-----					
WO 9409761	A 11-05-1994	US 5314697	A	24-05-1994	
		AT 161420	T	15-01-1998	
		AU 676229	B	06-03-1997	
		AU 5405094	A	24-05-1994	
		CA 2147606	A	11-05-1994	
		CN 1089471	A	20-07-1994	
		CZ 9501014	A	14-02-1996	
		DE 69316023	D	05-02-1998	
		DE 69316023	T	23-04-1998	
		EP 0665744	A	09-08-1995	
		ES 2110633	T	16-02-1998	
		FI 951901	A	21-04-1995	
		HU 71682	A	29-01-1996	
		IL 107354	A	08-02-1998	
		JP 8502516	T	19-03-1996	
		NO 951527	A	20-06-1995	
		NZ 257447	A	25-09-1996	
		PL 308491	A	07-08-1995	
		SG 42947	A	17-10-1997	
		SK 52295	A	07-05-1997	
		ZA 9307830	A	21-04-1994	
-----					
WO 9406416	A 31-03-1994	IT 1255522	B	09-11-1995	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Appl. No.

PCT/BE 98/00033

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9406416	A	AT	165734 T	15-05-1998
		AU	4818293 A	12-04-1994
		CA	2145513 A	31-03-1994
		EP	0663820 A	26-07-1994
		JP	8501544 T	20-02-1996
		NZ	256020 A	25-09-1996
		US	5738874 A	14-04-1998
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9534291	A	21-12-1995	AU 2732795 A	05-01-1996
			CA 2192086 A	21-12-1995
			EP 0765157 A	02-04-1997
			FI 965003 A	13-12-1996
			NO 965381 A	13-02-1997
-----	-----	-----	-----	-----

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der Internationale No  
PCT/BE 98/00033

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 396 404 A (SCHERING CORPORATION) 7 novembre 1990 voir revendications 1,3-5 voir page 5; exemple 3 ---	1-10
X	WO 94 09761 A (SCHERING CORPORATION) 11 mai 1994 voir revendication 1 ---	1-10
X	WO 94 06416 A (JAGOTEC) 31 mars 1994 voir revendications 1,2,4 voir page 11, ligne 15 - page 12, ligne 6 ---	1-10 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### ° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 juin 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/06/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Dem	Internationale No
PCT/BE 98/00033	

**C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 34291 A (A//S DUMEX) 21 décembre 1995 voir revendication 1 voir page 10, ligne 30 - ligne 32 voir page 14, ligne 9 - ligne 12 voir page 25, ligne 27 - ligne 31 voir page 26, ligne 7 - ligne 14 -----	1-6

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs      nombres de familles de brevets

Dem      Internationale No

PCT/BE 98/00033

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
EP 396404	A	07-11-1990	US	4990535 A	05-02-1991
			AU	628986 B	24-09-1992
			AU	5664890 A	29-11-1990
			CA	2054752 A, C	04-11-1990
			DE	69006628 D	24-03-1994
			DE	69006628 T	26-05-1994
			DK	396404 T	14-03-1994
			EP	0471009 A	19-02-1992
			ES	2062355 T	16-12-1994
			HK	184896 A	11-10-1996
			JP	6006536 B	26-01-1994
			JP	4501425 T	12-03-1992
			KR	9411246 B	03-12-1994
			MX	9203278 A	01-07-1992
			WO	9013295 A	15-11-1990
			US	5100675 A	31-03-1992
-----					
WO 9409761	A	11-05-1994	US	5314697 A	24-05-1994
			AT	161420 T	15-01-1998
			AU	676229 B	06-03-1997
			AU	5405094 A	24-05-1994
			CA	2147606 A	11-05-1994
			CN	1089471 A	20-07-1994
			CZ	9501014 A	14-02-1996
			DE	69316023 D	05-02-1998
			DE	69316023 T	23-04-1998
			EP	0665744 A	09-08-1995
			ES	2110633 T	16-02-1998
			FI	951901 A	21-04-1995
			HU	71682 A	29-01-1996
			IL	107354 A	08-02-1998
			JP	8502516 T	19-03-1996
			NO	951527 A	20-06-1995
			NZ	257447 A	25-09-1996
			PL	308491 A	07-08-1995
			SG	42947 A	17-10-1997
			SK	52295 A	07-05-1997
			ZA	9307830 A	21-04-1994
-----					
WO 9406416	A	31-03-1994	IT	1255522 B	09-11-1995

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs      nembres de familles de brevets

Dem: Internationale No

PCT/BE 98/00033

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9406416	A	AT	165734 T	15-05-1998
		AU	4818293 A	12-04-1994
		CA	2145513 A	31-03-1994
		EP	0663820 A	26-07-1995
		JP	8501544 T	20-02-1996
		NZ	256020 A	25-09-1996
		US	5738874 A	14-04-1998
WO 9534291	A	21-12-1995	AU	2732795 A
			CA	2192086 A
			EP	0765157 A
			FI	965003 A
			NO	965381 A
				05-01-1996
				21-12-1995
				02-04-1997
				13-12-1996
				13-02-1997